

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PI DE 3408708 A 19840913 (198438)*

FR 2542312 A 19840914 (198442)

GB 2137986 A 19841017 (198442)

✓ JP 59167564 A 19840921 (198444) <--

NL 8400785 A 19841001 (198444)

JP 59170062 A 19840926 (198445)

AU 8425164 A 19840927 (198446)

JP 60152459 A 19850810 (198538)

US 4556737 A 19851203 (198551)

ES 8600737 A 19860201 (198615)

DE 3408708 C 19860522 (198621)

GB 2137986 B 19861015 (198642)

CH 659066 A 19861231 (198702)

IT 1178872 B 19870916 (199035)

JP 03070698 B 19911108 (199149)

JP 03070699 B 19911108 (199149)

JP 03074213 B 19911126 (199151)

CA 1307278 C 19920908 (199242)

NL 190844 B 19940418 (199417)

C07C381-12

45p C07C381-12

AB DE 3408708 A UPAB: 19930925

Silphonium cpds. of formula (I) are new. R1 and R2 = 1-6C alkyl; R3 = H, hydroxy, 1-6C alkoxy, 2-6C acyloxy, benzoyloxy, carboxyethylcarbonyloxy, 2-5C alkoxy carbonyloxy, phenoxy carbonyloxy, 4-6C acylacetyloxy, 3-6C alkoxyacetyloxy, 4-6C acylaminoacetyloxy, phenoxyacetyloxy, 7-10C phenylalkoxy, 8-11C phenylalkoxy carbonyloxy or phenylalkoxymethoxy, or lactoyloxy.

R4 = H, hydroxy, 1-6C alkoxy, 2-6C acyloxy, 5-7C cycloalkoxy, phenoxy, benzoyloxy, 1-5C alkoxy carbonyloxy, ethoxy substd. by 1-6C alkoxy, tetrahydrofurfuryloxy, tetrahydropyranylmethoxy, carbamoyloxy (opt. substd. by 1-4C alkyl or phenyl), or 8-11C phenylalkoxy carbonyloxy; Y = acid residue; A = oxygen or -C-NH-; n = 1-3; Proviso: R3 and R4 cannot both be H.

USE - (I) have antiallergic activity and are useful for treating type 1 allergic conditions such as bronchial asthma, allergic rhinitis, allergy to pharmaceuticals, etc. They also have immunoregulating activity. Pref. unit doses contain 5-1000 mg (orally or rectally), 0.1-500 mg (parenterally) or 1-500 mg (for inhalation). The acute intraperitoneal LD50 in mice varied between 75 and 1040 mg/kg.

⑨ 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A)

⑩ 特許出願公開

昭59-167564

Int. Cl.⁷
C 07 C 149 46
A 61 K 31 165
31 19
31 215

識別記号

ABF

庁内整理番号
6667-4H
7330-4C
7330-4C
7330-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)9月21日

発明の数 4
審査請求 未請求

(全 19 頁)

スルホニウム化合物及びその製造法

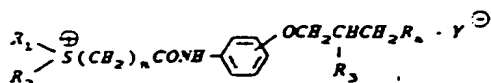
特 願 昭58-41184
出 願 昭58(1983)3月11日
発 明 者 江田昭英
岐阜市長良福光130-4
発 明 者 堀幹夫
岐阜市本町5-33-1
発 明 者 安本三治
徳島県板野郡上板町佐藤塚字西
261-1
発 明 者 松浦直資

岐阜市長良宮路町1-27
発 明 者 山脇一郎
徳島市上吉野町3-30-5
発 明 者 上田修一
徳島市応神町吉成字轟21-3
発 明 者 多田幸雄
徳島県板野郡北島町北村字新川
屋41の2
出 願 人 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田司町2の9
代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名

明 細 書

発明の名称 スルホニウム化合物及びその製造法
特許請求の範囲

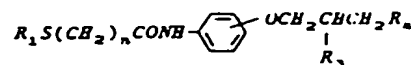
1 一般式



(式中 R_1 及び R_2 は同一又は相異なる低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、カルボキシエチルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アルコシカルボニルオキシ基又はフェノキシカルボニルオキシ基を、 R_4 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、低級アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基を、 n は1-3の整数を、また Y は酸根をそれぞれ示す。)

で表わされるスルホニウム化合物。

2 一般式



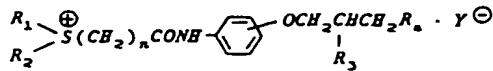
(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、カルボキシエチルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アルコシカルボニルオキシ基又はフェノキシカルボニルオキシ基を、 R_4 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、低級アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基を、また n は1-3の整数をそれぞれ示す。)

で表わされるスルファイド化合物と、一般式



(式中 R_2 は低級アルキル基及び Y は酸根を示す。)

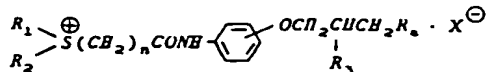
で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 Y 及び n は前記と同一の意味を示す。)

で表わされるスルホニウム化合物の製造法。

③ 一般式



(式中 R_1 及び R_2 は同一又は相異なつて低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、カルボキシエチルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基又はフェノキシカルボニルオキシ基を、 R_a は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、低級アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基を、 n は1-3の整数を、また X はハロゲン原子をそれぞれ示す。)

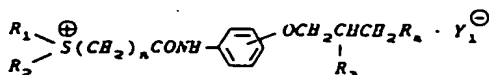
チルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基又はフェノキシカルボニルオキシ基を、 R_a は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、低級アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基を、 n は1-3の整数を、また X はハロゲン原子をそれぞれ示す。)

で表わされるスルホニウムハライドに、酸化銀及び一般式



(式中 Y_1 は X で示されるハロゲン原子以外の酸残基を示す。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 Y_1 及び n は前記と同一の意味を示す。)

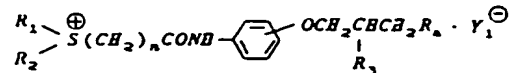
で表わされるスルホニウムハライドと、一般式



(式中 Z は銀原子又はアルカリ金属原子及び Y_1 は X で示されるハロゲン原子以外の酸残基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることを特徴

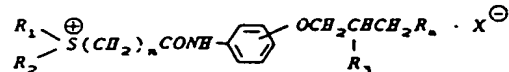
とする一般式



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 Y_1 及び n は前記と同一の意味を示す。)

で表わされるスルホニウム化合物の製造法。

④ 一般式



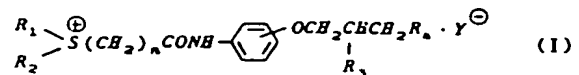
(式中 R_1 及び R_2 は同一又は相異なつて低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、カルボキシエ

で表わされるスルホニウム化合物の製造法。

発明の詳細な説明

本発明は新規なスルホニウム化合物及びその製造法に関する。

本発明のスルホニウム化合物は、下記一般式(I)で表わされる。



(式中 R_1 及び R_2 は同一又は相異なつて低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、カルボキシエチルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基又はフェノキシカルボニルオキシ基を、 R_a は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、フェノキシ基、低級アシルオキシ基又はベンゾイルオキシ基を、 n は1-3の整数を、また Y は酸残基をそれぞれ示す。)

上記一般式(I)中、 R_1 及び R_2 で表わされる低級アルキル基としては炭素数1-6のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオブチル、ペンチル、ヘキシル基等を例示できる。

~~一般式(I)中の R_1 及び R_2 で表わされる低級アルキル基としては炭素数1-6のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオブチル、ペンチル、ヘキシル基等を例示できる。~~

一般式(I)中、 R_3 及び R_4 で表わされる低級アルコキシ基としては炭素数1-6のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、ヘキシロキシ基等を、また R_5 及び R_6 で表わされる低級アシルオキシ基としては炭素数2-6のアシルオキシ基、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ヒバロイルオキシ、カプロイルオキシ

基等を、 R_7 で表わされるアルコキシカルボニルオキシ基としては炭素数2-5のアルコキシカルボニルオキシ基、例えばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロピルオキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ基、イソブトキシカルボニルオキシ、ネオブトキシカルボニルオキシ基等を、また R_8 で表わされるシクロアルキルオキシ基としては、例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ基等をそれぞれ例示することができる。

一般式(I)中、 Y で表わされる酸残基としては、医薬品として使用できるものであれば良く、具体的に次の無機酸残基及び有機酸残基を例示できる。

無機酸残基……塩化水素、炭化水素、臭化水素、四氯化矽酸、過塩素酸、リン酸等の酸残基。

有機酸残基……メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、1,5-ナフタ

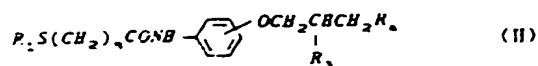
レンジスルホン酸等の有吸スルホン酸残基及び乳酸、マレイン酸、フロン酸等のカルボン酸残基。

本発明の上記一般式(I)で表わされるスルホニウム化合物は、医薬用等々を有し、医薬品として有用である。

以下本発明化合物の製造法につき説明する。本発明化合物は、例えば下記各種の方法により製造できる。

(製造法A)

一般式



(式中 R_1 、 R_3 、 R_4 及び n は前記と同一の意味を示す。)

で表わされるスルファイド化合物と一般式



(式中 R_2 及び Y は前記と同一の意味を示す。)

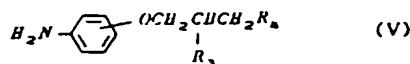
で表わされる化合物とを反応させる。

本反応は溶液中或いは無溶媒で、-30-150℃で、好ましくは0-100℃で下、反応時間約0.5-72時間で行なわれる。化合物 R_2Y はスルファイド化合物(II)に対し、過剰量使用しても良いが好ましくは理論量の約1-4倍モル量使用するのが良い。溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、その他アセトン、石油エーテル、酢酸エチル、水、及びこれら溶媒の混合溶媒を使用できる。反応は必要に応じて密閉容器中に行なうことができる。

原料として用いられる一般式(II)で表わされるスルファイド化合物は、例えば一般式



(式中 R_1 及び n は前記と同一の意味を示し、 Hal はハロゲン原子を示す。) で表わされる化合物と、一般式



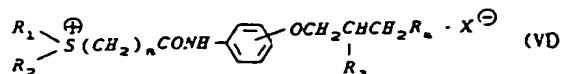
(式中 R_3 及び R_n は前記と同一の意味を示す。) で表わされる化合物とを、好ましくは塩基性化合物、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、これらの水素化物、これらの水酸化物又はこれらの炭酸塩成いはピリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、トリエチルアミン等の存在下、無酸媒又は適当な溶媒中 0 ~ 200 °C 程度の温度下に反応させることにより合成される。該一般式 (II) のスルファイド化合物の合成の詳細は、後記の考例において記述する。

(製造法 B)

一般式

一般式 (VI) で表わされる化合物としては、本発明の一般式 (I) 中 Y に対応する酸残基を提供し得る各酸の酸塩又はアルカリ金属塩を使用できる。上記酸としては例えば塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、過塩素酸、四氯化砒酸等の無機酸及びマレイン酸、マロン酸、乳酸、カンファースルホン酸、メタンスルホン酸、トリル酸、ピクリルスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸等の有機酸を例示できる。またアルカリ金属としては例えばナトリウム、カリウム、リチウム等を例示できる。

本塩交換反応は溶媒中、約 -30 ~ 150 °C、好ましくは約 0 ~ 100 °C で行われる。一般式 (VI) で表わされる化合物はスルホニウムハライド (VI) に対し、好ましくは理論量の約 1 ~ 4 倍量で使用される。溶媒としては前記製造法 A の反応に使用されると同一の各種の溶媒をいずれも使用できる。



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_n 及び n は前記と同一の意味を示し、 X はハロゲン原子を示す。) で表わされるスルホニウムハライドと、一般式



(式中 Z は金属原子又はアルカリ金属原子及び Y_1 は X で示されるハロゲン原子以外の酸残基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させる。

本方法は、一般式 (VI) で表わされるスルホニウムハライド (本発明の一般式 (I) で表わされる化合物中 Y がハロゲン化水素酸残基を示すもの) の塩交換反応を利用するものであり、該原料化合物は上記製造法 A に従い製造される。該スルホニウムハライド (VI) は、反応系より単離することなく、反応混合物の形態でも本反応に有利に使用できる。勿論反応系より単離精製して用いることもできる。

(製造法 C)

本方法も塩交換反応を利用するものであり、上記一般式 (VI) で表わされるスルホニウムハライドに、酸化剤と一般式



(式中 Y_1 は前記と同一の意味を示す。) で表わされる化合物とを反応させる。

原料として用いられるスルホニウムハライドは、製造法 B で示したものと同一であり、また BY_1 で表わされる化合物は、本発明の一般式 (I) で表わされる化合物中 Y で示される酸残基を提供し得る各種形態の有機酸もしくは無機酸である。その具体例は、上記製造法 B に示す通りである。

本反応において酸化剤は、原料とするスルホニウムハライド (VI) に対して通常モル以上、好ましくは約 1 ~ 4 倍モルの割合で用い得る。また BY_1 で表わされる酸の使用割合は、原料とするスルホニウムハライド (VI) に対して約モル以上、好まし

特開昭59-167564(5)

くは約1~4倍モル比とするのがよい。本反応は、通常の条件下、約-30~150℃、好ましくは約0~100℃で行なわれる。溶媒としては前記製造法Iのそれと同一でよい。

上記製造法I~Cに従い得られる本発明のステロイド化合物は、反応終了後通常の分離方法に従って分離できる。該分離方法としては、例えば再結晶法、抽出法、蒸留法、カラムクロマトグラフィー等を用いることができる。

本発明化合物は、抗アレルギー作用を有するほかにも生体の免疫能を亢進する作用；制癌作用；免疫調節作用；消炎鎮痛作用；肝機能改善作用；抗自己免疫作用；感受防衛作用；副作用として免疫抑制作用を有する例えばステロイド剤、制癌剤等の有効成分化合物のこれら副作用防止作用；免疫増進の補助作用；血小小板凝集阻止作用；生物活性調節作用等をもし、医薬品、食品として有用である。

尚、更に必要に応じて界面活性剤等を加えた後、常法により注射剤を製造することができる。吸入剤を調製する場合には、本発明化合物に賦形剤、増粘剤等を必要に応じて添加し、常法により吸入剤を製造することができる。

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量はこれを適用すべき患者の症状により或いはその病型等により一定でないが、一般に公知単位形態当り経口剤では約5~1000mg、注射剤では約0.1~500mg、坐剤では約5~1000mg、吸入剤では約1~500mgとするのが望ましい。又、上記投与形態を有する薬剤の13当りの投与量も症状等に応じて一般に決定できるが、通常約0.1~5000mgとするのが好ましい。

次に本発明を更に説明するための、参考例並びに実施例を示す。

本発明化合物は、これを医薬として用いるに当たっては、治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能である。該形態としては例えば、経口剤、注射剤、直腸坐剤、吸入剤等のいずれでも良く、之等投与形態は、夫々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。経口用固型製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被膜錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を作成することができる。経口液状製剤を調製する場合には、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により、内服液剤、シロップ剤等を製造することができる。注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等強化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により、皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。直腸坐剤を調製する場合には、本発明化合物に賦形

参考例 1

4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルメチルスルファイドの合成

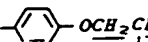
ジメチルホルムアミド400ml、トリエチルアミン2.00g及び4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)アニリン2.11gを溶解する。これに氷冷下メチルメチルカウトアセチルクロライド1.25gを加える。室温で12時間攪拌後、反応液を濃縮し、残液をクロロホルム抽出する。クロロホルム層を水洗した後、濃縮する。残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、エタノール：クロロホルム=1:5)にて精製し、4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル^{メチル}メチルスルファイド2.85g(収率95.3%)を得る。


NMR (DMSO-d₆, δ値, ppm)

1.15(3H, CH₃CH₂O-), 2.19(3H, CH₃S-)

特開昭59-167564(6)

3.33(2H, -SCH₂-).

3.9-4.3(3H, ,

6.89, 7.46(4H, ,

8.30(1H, CONH)

参考例 2

2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチルメチルスルファイドの合成

ジメチルホルムアミド4mlにトリエチルアミン1.46g及び4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)アニリン1.52gを溶解する。これに氷冷下3-メチルメルカプトプロピオニルクロライド1.10gを加える。室温で12時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム抽出する。クロロホルム層を1N塩酸、飽和炭酸水素

-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホネート(化合物1)4.75g(収率97.7%)を得る。

m.p. 139-141℃

実施例 2

実施例1と同様の操作により後記表1に示す化合物8、12、16、27、28、32および34を合成した。

実施例 3

4-(2-アセトキシ-3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホネート(化合物2)の合成

4-(2-アセトキシ-3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルメチルスルファイド3.41gに *p*-トルエンスルホン酸メチル7gを加え、室温で8時間攪拌する。反応液にエー

ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄後、濃縮する。残渣にエーテルを加え、析出した結晶を回収して、2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチルメチルスルファイド1.52g(収率67.4%)を得る。
m.p. 79-81℃

実施例 1

4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホネート(化合物1)の合成

4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルメチルスルファイド2.99gをメチレンクロライド20mlに溶解後、これに *p*-トルエンスルホン酸メチル5.50gを加えて、室温で24時間攪拌する。反応液にエーテルを加え不溶部を回収し、メチレンクロライド-エーテルより再結晶して、4-(3

テルを加え、不溶部を回収し、エタノール-エーテルより再結晶して、4-(2-アセトキシ-3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイルメチルジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホネート(化合物2)5.10g(収率96.6%)を得る。

m.p. 100-105℃

実施例 4

実施例3と同様の操作により後記表1に示す化合物5、6、17、18、19、21、22、25、26、29および33を合成した。

実施例 5

2-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチルジメチルスルホニウム アイオグライド(化合物3)の合成

2-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチルメチルスルファイド2.85gをジメチルホルムアミド5mlに溶解す

る。これにメチルアイオタイド5.00gを加え、室温で12時間攪拌する。反応液にエーテルを加え、不溶部を除去し、メタノール-エーテルより再結晶して、2-14-(2,3-ジハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム アイオタイド(化合物3) 4.05g(収率94.8%)を得る。

mp 113-115℃

実施例 6

実施例5と同様の操作により、後記表1に示す化合物9、13、35および37を合成した。

実施例 7

2-14-(2,3-ジハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム p-トルエンスルホネート(化合物4)の合成

実施例5で合成した2-14-(2,3-ジハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エ

チルジメチルスルホニウム アイオタイド2.85gをアセトニトリル20mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸銀2.79gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液に酸化水素及び活性炭を加えてろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をメチレンクロライド-エーテルで精製して、2-14-(2,3-ジハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム p-トルエンスルホネート(化合物4) 4.11g(収率96.3%)を得る。

実施例 8

実施例7と同様の操作により後記表1に示す化合物10、36および38を合成した。

実施例 9

2-14-(3-ブトキシ-2-ハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム p-トルエンスルホネート(化合物14)の合成

実施例6で合成した2-14-(3-ブトキシ-2-ハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム アイオタイド4.83gをメタノール20mlに溶解し、これに酸化銀2.31gを加えて、室温で1時間攪拌後ろ過する。ろ液に、メタノール5mlにp-トルエンスルホン酸銀3.44gを溶解した液を加えた後、濃縮する。残渣をアセトニトリル-エーテルで精製し、2-14-(3-ブトキシ-2-ハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム p-トルエンスルホネート(化合物14) 5.10g(収率96.6%)を得る。

実施例 10

2-14-(2-ハイドロキシ-3-プロポキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム ビクリルスルホネート(化合物11)の合成

実施例6で合成した2-14-(2-ハイドロキシ-3-プロポキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム アイオタイド4.69gを水5mlに溶解し、これにビクリルスルホン酸ナトリウム6gを水10mlに溶解した液を加え、析出する結晶をろ取して、2-14-(2-ハイドロキシ-3-プロポキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム ビクリルスルホネート(化合物11) 6.11g(収率96.2%)を得る。

mp 117-119℃

実施例 11

2-14-(3-ブトキシ-2-ハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチルスルホニウム ビクリルスルホネート(化合物15)の合成

実施例9で合成した2-14-(3-ブトキシ-2-ハイドロキシプロポキシ)フェニルカルバ

モイル)エチルジメチルスルホニウム ポートル
 インスルホネート5.28gを水5mlに溶解し、ピ
 クリルスルホン酸ナトリウム9gを水10mlに溶
 解した液を加える。析出する結晶を回収し、エタ
 ノールより再結晶して、2-(4-(3-ブトキ
 シ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカル
 バモイル)エチルジメチルスルホニウム ピクリ
 ルスルホネート(化合物15)6.50g(収率
 93.5%)を得る。

mp 106-108℃

実施例 12

2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ
 プロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメ
 チルスルホニウム ポートルインスルホネート
 (化合物7)の合成

2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ
 プロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルメチ
 ルスルファイド2.99gのメチレンクロライド

スルホネート(化合物24)の合成

2-(3-(2-フェノキシカルボニルオキシ
 -3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイ
 ル)エチルメチルスルファイド4.34gをアセト
 ニトリル10mlに溶解し、これにプロピルアイオ
 タイド5.00g、次いでポートルインスルホン酸
 塩2.79gを加えて、室温で12時間撹拌する。
 反応液をろ過後、実施例12と同様に処理して、
 2-(3-(2-フェノキシカルボニルオキシ-
 3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイル)
 エチルジメチルスルホニウム ポートルインスル
 ホネート(化合物24)6.05g(収率93.4%)
 を得た。

上記各実施例で得られた化合物(化合物1-
 39)の構造と共に、各例における収率(%)並び
 に各化合物のmp(℃)、元素分析値及び核磁気共
 鳴スペクトル(NMR)分析結果(δ値、ppm)
 を下表1に示す。尚表1中元素分析値における

30ml溶液にメチルアイオタイド4.00g、次い
 でポートルインスルホン酸塩2.79gを加えて、
 室温で12時間撹拌する。反応液をろ過し、伊液
 に炭化水素及び活性炭を加えてろ過する。伊液を
 濃縮し、エタノール-エーテルより再結晶して、
 2-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプ
 ロポキシ)フェニルカルバモイル)エチルジメチ
 ルスルホニウム ポートルインスルホネート(化
 合物7)4.71g(収率96.9%)を得る。

mp 144-146℃

実施例 13

実施例12と同様にして後記表1に示す化合物
 20、23、30、31、33及び39を合成し
 た。

実施例 14

2-(3-(2-フェノキシカルボニルオキシ
 -3-エトキシプロポキシ)フェニルカルバモイ
 ル)エチルジメチルスルホニウム ポートルイン

()を付して示した数値は計算値は計算値(%)を、
 また()を付さないで示した数値は実測値(%)を
 示すものとする。またNMRはDMSO-d₆中、
 TMSを内部標準物質として測定した値である。

表 1

化合物番号	化 合 物
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH}) \text{CH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OCOCCH}_3) \text{CH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH}) \text{CH}_2 \text{OH}$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH}) \text{CH}_2 \text{OH}$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
1	139 - 141	97.7	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (54.41) & (6.43) & (2.88) \\ 54.31 & 6.40 & 2.75 \end{array}$
2	100 - 105	96.6	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (54.63) & (6.30) & (2.65) \\ 54.35 & 6.25 & 2.51 \end{array}$
3	113 - 115	94.8	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{SI}$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (39.35) & (5.19) & (3.28) \\ 39.31 & 5.33 & 3.43 \end{array}$
4		96.3	$2.28 (3\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $2.93 (6\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^-),$ $3.7-4.1 (3\text{H}, \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH} \text{---}),$ $6.90, 7.50 (4\text{H}, \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O} \text{---}),$ $7.12, 7.53 (4\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $10.15 (1\text{H}, \text{CONH})$

化合物番号	化 合 物
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CH}(\text{OH}) \text{CH}_2 \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
5		90.7	$2.28 (3\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $2.93 (6\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^-),$ $6.88, 7.50 (4\text{H}, \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O} \text{---}),$ $7.10, 7.50 (4\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $10.11 (1\text{H}, \text{CONH})$
6		91.5	$1.14 (3\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{OH}),$ $2.28 (3\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $2.93 (6\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^-),$ $6.90, 7.45 (4\text{H}, \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O} \text{---}),$ $7.10, 7.49 (4\text{H}, \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-),$ $10.11 (1\text{H}, \text{CONH})$

化合物番号	化合物
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{I}^- \end{array}$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
7	144 - 146	96.9	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (54.41) & (6.43) & (2.88) \\ 54.30 & 6.39 & 2.71 \end{array}$
8	70 - 73	91.3	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (55.29) & (6.66) & (2.80) \\ 55.10 & 6.61 & 2.75 \end{array}$
9		90.6	0.85 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.98 (6H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{S}-$), 3.3-3.7 (2H, $>\text{SCH}_2-$), 3.7-4.1 (3H, $\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}-$), $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 6.90, 7.50 (4H, C_6H_4), 10.09 (1H, CONH)

化合物番号	化合物
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{NO}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_2 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$



化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
10		91.5	0.85 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.28 (3H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3$), 2.93 (6H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{S}-$), 3.2-3.7 (2H, $>\text{SCH}_2-$), 3.7-4.1 (3H, $\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}-$), $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 6.89, 7.50 (4H, C_6H_4), $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ 7.12, 7.51 (4H, C_6H_4), 10.15 (1H, CONH)
11	117 - 119	96.2	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (43.53) & (4.76) & (6.83) \\ 43.46 & 4.64 & 9.10 \end{array}$

特開昭59-167564(11)

化合物番号	化 合 物
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}^+ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}^+ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ I^-

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
12		90.5	1.07 (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$ -), 2.28 (3H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), 2.93 (6H, CH_3 > S -), 3.7-4.4 (3H, C_6H_4 - OCH_2CH -), 6.89, 7.50 (4H, C_6H_4 - O -), 7.11, 7.50 (4H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), 10.14 (1H, CONH)
13		91.1	0.86 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$ -), 2.96 (6H, CH_3 > S -), 3.3-3.7 (2H, > SCH_2 -), 3.7-4.2 (3H, C_6H_4 - CH_2CH -), 6.90, 7.49 (4H, C_6H_4 - O -), 10.09 (1H, CONH)

化合物番号	化 合 物
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}^+ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}^+ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $\text{NO}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR									
14		91.6	<p>0.86 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$),</p> <p>2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$),</p> <p>2.93 (6H, $\text{CH}_3 > \text{S}-$),</p> <p>3.3-3.7 (2H, $> \text{SCH}_2-$),</p> <p>3.7-4.1 (3H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}-$),</p> <p>6.89, 7.50 (4H, ),</p> <p>7.11, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$),</p> <p>),</p> <p>10.14 (1H, CONH)</p>									
15	106 - 108	93.5	<p>$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ として</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(44.95)</td><td>(5.51)</td><td>(8.06)</td></tr> <tr> <td>44.77</td><td>5.43</td><td>8.22</td></tr> </tbody> </table>	C	H	N	(44.95)	(5.51)	(8.06)	44.77	5.43	8.22
C	H	N										
(44.95)	(5.51)	(8.06)										
44.77	5.43	8.22										

167564(12)

化合物番号	化合物
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
16		90.1	0.84 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{O}-$), 2.29 (3H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 2.93 (6H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{S}-$), 3.7-4.2 (3H, $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}-$), 6.88, 7.50 (4H, $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O}-$), 7.12, 7.50 (4H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 10.14 (1H, CONH)
17		90.7	1.0-2.0 (10H, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_{11}$), 2.29 (3H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 2.93 (6H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{S}-$), 3.7-4.2 (3H, $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}-$), 6.89, 7.50 (4H, $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O}-$), 7.11, 7.50 (4H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 10.59 (1H, CONH)

化合物番号	化合物
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
18	132-133	91.3	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ として (59.21) (6.07) (2.56) 58.93 6.15 2.52
19	85-90	90.8	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ として (55.29) (6.66) (2.80) 55.15 6.51 2.75
20	107-108	91.5	$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{S}_2$ として (56.90) (7.07) (2.65) 56.99 7.18 2.80
21		91.0	1.10 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 2.04 (3H, CH_3CO), 2.28 (3H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 2.94 (6H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{S}-$), 6.60-7.26 (4H, $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O}-$), 7.09, 7.50 (4H, $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$), 9.21 (1H, CONH)

化合物 番号	化	合	物
22	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \searrow \\ \text{CH}_3 \nearrow \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \\ \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCO} - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ $ \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^- $		
23	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \searrow \\ \text{CH}_3 \nearrow \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCOCH}_3 \end{array} $ $ \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^- $		

化合物 番 号	μ P ($^{\circ}$ C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
22		92.2	<p>1.10 (3H, $-OCH_2CH_3$), 2.28 (3H, $SO_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), 2.92 (6H, $-S-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), 6.70-8.10 (9H, $-CO-\text{C}_6\text{H}_5$), NH (4H, $SO_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), 7.10, 7.50 -O (4H, $SO_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), (4H, $SO_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), 9.24 (1H, $-CONH-$)</p>
23		92.1	<p>1.09 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 2.04 (3H, CH_3Cu), 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), 2.92 (6H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-$), 6.94-7.17 (4H, C_6H_4), 7.09, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), 10.24 (1H, CONH)</p>

[illegible]

化合物番号	mp (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
24		93.4	<p>0.92 (3H, >SCB₂CH₂CH₃) 1.14 (3H, -OCH₂CH₃), 2.28 (3H, SO₃-C₆H₄-CH₃), 2.95 (3H, >S-CH₃), 7.6-6.9 (9H, -COO-C₆H₅), -NH₂-C₆H₃(O-)- (4H, CH₃-C₆H₃-SO₃), 10.0 (1H, CONH)</p>
25	87-91	93.0	<p>C₂₅H₃₅NO₈S₂ として C H N (55.43) (6.51) (2.59) 55.23 6.61 2.35</p>
26	90-92	91.0	<p>C₂₆H₃₇NO₉S₂ として C H N 54.62 6.52 2.45</p>


化合物番号	化合物
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
28	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$

化合物番号	m.p (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
27	116 - 120	95.1	$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (59.68) & (6.18) & (2.32) \\ 59.52 & 6.20 & 2.30 \end{array}$
28		94.2	1.09 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 2.29 (3H, SO ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₃), 2.4~2.7 (4H, -OCOCH ₂ CH ₂ COOH), 2.93 (6H, -S< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 4.07 (2H, -C ₆ H ₄ -OCH ₂ CH<), 6.88, 7.51 (4H, NH-C ₆ H ₂ -O-), 7.12, 7.51 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₂ -SO ₃)




化合物番号	化合物
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{O}(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{O}(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{S}^+ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{OOCCH}_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^- \end{array}$

化合物番号	m.p (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
29		92.1	0.85 (3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-), 2.28 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), 2.92 (6H, CH ₃ >S-), 3.95 (2H, -C ₆ H ₄ -OCH ₂ CH-), 6.89, 7.50 (4H, C ₆ H ₂ O-), 7.12, 7.50 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₂ -SO ₃), 10.14 (1H, CONH)
30	109 - 111	92.5	$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (59.66) & (7.77) & (2.40) \\ 59.92 & 8.00 & 2.45 \end{array}$
31	90 - 93	90.6	$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (61.94) & (8.35) & (2.19) \\ 61.80 & 8.40 & 2.40 \end{array}$
32	94 - 95	90.5	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_9\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ (53.17) & (6.07) & (2.48) \\ 53.32 & 6.10 & 2.53 \end{array}$


化合物号	化 合 物
33	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{CH}_3) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{CH}_3) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{CH}_3) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{CH}_3) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物 番号	mp (℃)	収率 (%)	元素分析又は NMR
33	149 - 150	93.1	$C_{31}H_aSNO_9S_2$ として <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">C (58.19) 58.10</div> <div style="text-align: center;">B (7.09) 7.01</div> <div style="text-align: center;">N (2.19) 2.03</div> </div>
34	135 - 138	90.3	$C_{35}H_{37}NO_9S_2$ として <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">C (61.84) 61.68</div> <div style="text-align: center;">H (5.49) 5.52</div> <div style="text-align: center;">N (2.06) 2.10</div> </div>
35		92.6	1.11 (3H, $OCH_2\text{---}\underline{CH_3}$), 1.22 (3H, $COOCH_2\text{---}\underline{CH_3}$), 1.38 (6H, $\begin{matrix} \underline{CH_3}CH_2 \\ \underline{CH_3}CH_2 \end{matrix} > S -$), 5.15 (1H, $-OCH_2\text{---}\underset{\substack{ \\ O}}{CH}CH_2O-$), 6.7-7.2, 7.6-8.0 (4H, ) 8.97 (1H, CONH)


[illegible]

化合物 番 号	m.p (℃)	収率 (%)	元素分析又は NMR
36		91.8	<p>1.09.1.11 (3H, -OCH₂<u>CH</u>₃),</p> <p>1.21 (3H, -COOCH₂<u>CH</u>₃),</p> <p>1.35 (6H, -S<<u>CH</u>₂<u>CH</u>₃ CH₂<u>CH</u>₃),</p> <p>1.8~2.2 (2H, >SCH₂<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂-),</p> <p>2.28 (3H, SO₃--CH₃),</p> <p>2.60 (2H, >SCH₂<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂-),</p> <p>3.67 (2H, OCH₂<u>CH</u>₂<u>CH</u>₂OCH₂),</p> <p>5.14 (1H, -OCH₂<u>CH</u><u>CH</u>₂O-),</p> <p>6.8~7.2, 7.6~8.0 (4H, ),</p> <p>7.10, 7.49 (4H, -SO₃-),</p> <p>8.97 (1H, -CONH-)</p>

化合物番号	化 合 物
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ I^-

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
37		93.3	<p>1.03 (3H, -COCH₂CH₃),</p> <p>1.10 (3H, -OCH₂CH₃),</p> <p>1.36 (3H, CH₃CH₂S-),</p> <p>2.92 (3H, CH₃S-),</p> <p>4.079 (2H, -C₆H₄-OCH₂-),</p> <p>5.21 (1H, OCH₂CH-OCOCCH₃),</p> <p>6.5-5.7, 7.0-7.4 (4H, ),</p> <p>10.01 (1H, CONH)</p>

化合物番号	化 合 物
38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array} \text{S}^+ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ $\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{SO}_3^-$

化合物番号	m.p. (°C)	収率 (%)	元素分析又は NMR
38		92.8	<p>1.03 (3H, -COCH₂CH₃),</p> <p>1.10 (3H, -OCH₂CH₃),</p> <p>1.33 (3H, >SCH₂CH₃),</p> <p>1.8-2.2 (2H, >SCH₂CH₂),</p> <p>2.29 (3H, -SO₃-C₆H₄-CH₃),</p> <p>2.89 (3H, >S-CH₃),</p> <p>4.07 (2H, -C₆H₄-OCH₂-),</p> <p>5.206 (1H, -OCH₂CHCH₂O-),</p> <p>6.5-6.7, 7.0-7.4 (4H, ),</p> <p>7.11, 7.50 (4H, -SO₃-C₆H₄-CH₃),</p> <p>10.05 (1H, CONH)</p>

化合物 号	化 合 物
39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OCOCCH}_3 \end{array}$ $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3^-$

化合物 番 号	m.p (℃)	収率 (%)	元素分析又は NMR
39		91.4	<p>1.09 (3H, CH_3CH_2-),</p> <p>2.03 (3H, CH_3CO),</p> <p>2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3^-$),</p> <p>2.89 (6H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3^-$),</p> <p>3.1-3.5 (2H, $-\text{SCH}_2-$),</p> <p>4.07 (2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCB}_2-$),</p> <p>5.0-5.2 (1H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCB}_2-\text{CH}-$),</p> <p>6.88, 7.50 (4H, C_6H_4),</p> <p>9.92 (1H, CONH)</p>

以下、本発明化合物を用いた製剤例を挙げる。

製剤例 1 錠 剤

化合物 20	100 ㍗
乳 糖	47 ㍗
トウモロコシデンプン	50 ㍗
結晶セルロース	50 ㍗
ヒドロキシプロピルセルロース	15 ㍗
タ ル ク	2 ㍗
ステアリン酸マグネシウム	2 ㍗
エチルセルロース	30 ㍗
酢酸グリセリンエステル	2 ㍗
二酸化チタン	2 ㍗
1 錠 当 り	300 ㍗

上記配合割合で錠剤を調製する。

製剤例 2 顆 粒 剤

化合物 19	200 ㍗
マンニトール	540 ㍗
トウモロコシデンプン	100 ㍗

結晶セルロース	100 ㍗
ヒドロキシプロピルセルロース	50 ㍗
タ ル ク	10 ㍗

1 包 当 り 1000 ㍗

上記配合割合で顆粒剤を調製する。

製剤例 3 細 粒 剤

化合物 7	200 ㍗
マンニトール	520 ㍗
トウモロコシデンプン	100 ㍗
結晶セルロース	100 ㍗
ヒドロキシプロピルセルロース	70 ㍗
タ ル ク	10 ㍗
1 包 中	1000 ㍗

上記配合割合で細粒剤を調製する。

製剤例 4 カプセル剤

化合物 25	100 ㍗
乳 糖	50 ㍗
トウモロコシデンプン	47 ㍗

結晶セルロース	50 mg
タルク	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1カプセル当り	250 mg

上記配合割合でカプセル剤を調製する。

製剤例5 シロツブ剤

化合物8	1 g
精製白糖	60 g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	5 mg
パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5 mg
香料	適量
着色料	・
精製水	・
全量	100 ml

上記配合割合でシロツブ剤を調製する。

製剤例6 注射剤

化合物4	100 mg
------	--------

注射用蒸留水	適量
1管中	2 ml

上記配合割合で注射剤を調製する。

製剤例7 坐剤

化合物32	100 mg
ウイテツブソール [®] -35	1400 mg
1個当り	1500 mg

上記配合割合で坐剤を調製する。

製剤例8 吸入剤

化合物10	100 mg
ソルビタンモノオレエート	10 mg
-フロン12	9890 mg
全量	10 g

上記配合割合で吸入剤を調製する。

次に本発明化合物の薬理作用試験、急性毒性試験結果を示す。

- (1) 同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) へ及ぼす影響

表 2

化合物番号	投与量 (mg/kg)	PCA抑制率 (%)
4	50	48.8
7	100	57.0
8	20	57.0
10	100	47.0
17	100	47.0
18	100	34.0
19	10	51.6
20	50	35.1
25	100	63.6
29	50	46.2
32	10	47.0

(2) 急性毒性試験

ddY系雄性マウス (体重約20g) を使用し、化合物を生理食塩水に溶解し、腹腔内投与し、50%致死量 LD₅₀ (mg/kg) をアツタウン法

実験に使用する組織親和性抗体は、フタ回虫の虫体抽出物に、ジニトロフェニル基を結合させた物 (DNP-A) と百日咳ワクチンとでラットを免疫することによるタタ (Tada) らの方法 [ジャーナル オブ イムノロジー (J. Immunology) 106, 1002 (1971)] で作成した。この組織親和性抗体を含む血清を、あらかじめ脱毛した雄性ウイスター系ラット (体重180-200g) の背部4ヶ所に皮内注射した。48時間後に DNP-A 2.0 mg とエバンスブルー 2.5 mg とを含む生理食塩水 1 ml を静脈内注射して反応を惹起し、30分後にラットを脱血致死せしめ、カタヤマ (Katayama) らの方法 [マイクロバイオロジー アンド イムノロジー (Microbiology and Immunology) 22, 89 (1978)] に従って溶出色素量を測定し、PCAの指標とした。化合物は抗原誘発1時間前に経口投与した。結果を表2に示す。

特開59-167564(19)

により求めた。結果を下記表3に示す。

表 3

化合物番号	LD ₅₀ (mg/kg)
4	1040
7	359
8	254
10	171
17	93.6
18	112.5
19	254
20	179
25	233
29	75.2
32	366

(以 上)